Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster / Westfalen
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

Der Glykogenabbau im Muskel unter der Einwirkung von Giften aus verschiedenen pharmakologischen Gruppen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Ilona Schlesinger
Zahnärztin
aus Neusatz (Ungarn)

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe.

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinem lieben Onkel, Herrn Heinrich Schlüsselburg
und meiner lieben Tante, Frau Jenny Schlüsselburg
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555428_0048

Nach Schmiedeberg, dem Begründer der experimentellen Pharmakologie, besteht die Aufgabe der experimentellen Pharmakologie nicht nur darin, die Giftwirkungen „zu lokalisieren und nach Qualität und Quantität zu charakterisieren". In der Einleitung seines Lehrbuches [1]) schreibt er wörtlich weiter: „dies ist eine wichtige, aber verhältnismäßig leichte Aufgabe der experimentellen Pharmakologie. Weit schwieriger sind die Veränderungen zu erforschen, welche die chemische Zusammensetzung des Organismus, seine Ernährung und die Stoffwechselvorgänge erfahren. Die letzteren lassen sich im wesentlichen auf hydrolytische Spaltungen, Oxydationen und Synthesen zurückführen, welche unter der Einwirkung von ungeformten Fermenten oder Enzymen zustande kommen. Da alle diese Vorgänge ineinander greifen, so folgt daraus notwendig, daß sie zur Erhaltung des normalen Zustandes des Organismus hinsichtlich ihrer Intensität in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen müssen. Ueberwiegt z. B. die Spaltung im Verhältnis zur Oxydation, so ist ein veränderter Stoffumsatz und ein veränderter Ernährungszustand die Folge davon. Das kann durch quantitative Veränderung der einzelnen Enzyme oder durch eine verstärkte oder verminderte Widerstandsfähigkeit der Gewebsbestandteile gegen jene herbeigeführt werden. Zu den wichtigsten, bisher kaum in Angriff genommenen Aufgaben der Pharmakologie gehört die Erforschung des Verhaltens der Gewebsbestandteile gegen diese Enzyme und umgekehrt der letzteren gegen die ersteren, wenn diese oder jene unter dem Einfluß von pharmakologischen Agentien stehen."

Dieser große neue Aufgabenkreis der pharmakologischen Forschung ist bisher nur wenig bearbeitet worden. Um ihn überhaupt in Angriff nehmen zu können, ist eine sehr umfangreiche Kleinarbeit zu leisten. Sie besteht darin, daß einzelne Zellvorgänge fermentativer Art möglichst isoliert unter der Einwirkung von Giften untersucht werden müssen. Soweit es sich

[1]) Schmiedeberg: Grundriß der Pharmakologie 7. Aufl. 1913, Leipzig, Vogel.

um isolierte Fermente und ihre Beeinflussung handelt, liegen bereits viele Einzelbeobachtungen vor. Vom pharmakologischen Standpunkt aus hat vor allem K e e s e r diese Frage zu bearbeiten begonnen. An Einzelzellen, vor allem an Hefezellen und Blutkörperchen, ist schon häufig gearbeitet worden; die Fragestellung war aber dabei vorwiegend die Untersuchung des Zellstoffwechsels an sich.

Systematische Untersuchungen sind in den letzten Jahren im hiesigen Institut durchgeführt worden. Sie haben ein sehr großes Tatsachen- und Zahlenmaterial geliefert, das nunmehr verarbeitet werden muß. Die Untersuchungen wurden an überlebendem Gewebsbrei durchgeführt, der teils unter anaeroben Bedingungen, teils bei Sauerstoffgegenwart zur Untersuchung gelangte. Es kommen dabei also die mittelbaren an den einzelnen Organen angreifenden Wirkungen zur Beobachtung, und es liegt auf der Hand, daß im lebenden Organismus die chemischen und nervösen Wechselbeziehungen andere Verhältnisse schaffen. Wenn auch daher die gewonnenen Befunde nicht ohne weiteres auf die vom Gesamtorganismus übertragbar sind, so lassen sie doch die Grundwirkungen der Gifte unter vereinfachten Bedingungen klar erkennen. Aus methodischen Gründen ist ferner nur ein Teil der Stoffwechselvorgänge bisher einer genaueren Untersuchung zugänglich, nämlich der Kohlenhydratstoffwechsel. Die Kohlenhydrate stellen die wesentlichste Energiequelle des Organismus dar, und deshalb sind seine physiologischen Bedingungen am besten studiert, vor allem in Bezug auf die Muskeltätigkeit. Hier liegen die besten physiologischen Grundlagen für die Untersuchung der Giftwirkung vor.

Im Folgenden soll über den Glykogenabbau unter der Einwirkung verschiedener Gifte berichtet werden.

Der Glykogenabbau verläuft bekanntlich durch folgende Zwischenstufen: durch diastatische Fermente wird zunächst Zucker gebildet. Zur weiteren Verwertbarkeit muß dieser Zucker mit Phosphorsäure verestert werden. Die Esterbildung und -spaltung erfolgt durch die Phosphatesen und Phosphatasen. Aus den organischen Phosphorsäureestern wird der Zucker dann in Abbaustoffe mit drei Kohlenstoffatomen gespalten. Bei Sauerstoffabwesenheit gehen diese Triosen in Milchsäure über. Bei Sauerstoffgegenwart sind sie die Vorstufen für den oxydativen Abbau. Er wird eingeleitet durch Dehydrierungen und fortgeführt durch die eigentliche Verbrennung zu Kohlensäure und Wasser. An jeder Stelle dieser Kette von Reaktionen können

Giftwirkungen angreifen. Dabei werden oft die Teilreaktionen in verschiedener Richtung beeinflußt. Im Folgenden kommen nur einige der Endprodukte zur Besprechung. Es handelt sich dabei einmal um die Bildung der Milchsäure aus Glykogen unter anaeroben Bindungen, dann um die Dehydrierungen, bei denen in der Versuchsanordnung nach Thunberg gleichfalls der Sauerstoff ausgeschlossen ist. Da hierbei das Glykogenmolekül nicht unmittelbar, sondern die aus ihm entstehenden niedrigsten Abbaustufen dehydriert werden, so ist deren Menge für die Dehydrierungsgeschwindigkeit maßgebend. Bei diesen in Frage kommenden Abbaustufen des Glykogens handelt es sich neben dem Methylglyoxal wohl in erster Linie um Milchsäure. Deshalb können klarere Untersuchungsbedingungen dadurch geschaffen werden, daß an dem gleichen Zellmaterial an Stelle des Ausgangsstoffes Glykogen auch das Endprodukt der Spaltung, die Milchsäure, in Form von Natriumlaktat zugesetzt wird. Ferner wurde, um einen Einblick in den oxydativen Abbau zu bekommen, die Beeinflussung des Sauerstoffverbrauches bei Glykogenzusatz untersucht.

Dasjenige Organ, in dessen Stoffwechsel das Glykogen die Hauptrolle spielt, ist der Skelettmuskel, an dem deshalb die Untersuchungen durchgeführt wurden, über die berichtet werden soll.

Aus allen bisher durchgeführten Untersuchungen, die die Beeinflussung intermediärer Stoffwechselvorgänge durch Gifte betrafen, gehen einige allgemeine Gesichtspunkte hervor, die sich auch aus den hier zu besprechenden Befunden ableiten lassen:

1. Wenn man Verdünnungsreihen eines Giftes an intermediären Stoffwechsel prüft, so findet sich sehr selten, so gut wie niemals, eine eindeutige Wirkungsrichtung des Giftes. Selten liegen die Verhältnisse so, daß von einer bestimmten Schwellenkonzentration an, sich eine eindeutige Hemmung oder Förderung eines Stoffwechselvorganges entwickelt, deren Stärke parallel der Konzentration ansteigt. Es sind vielmehr kurvenförmige Verlaufsformen, die sich bei der graphischen Aufzeichnung der Wirkung verschiedener Konzentrationen ergeben. Oft ist die Wirkungsrichtung hoher und niedriger Konzentrationen entgegengesetzt, oft liegt das Optimum der Wirkung bei den mittleren Konzentrationen und ferner können niedrige und hohe Konzentrationen gleiche Wirkungsrichtung haben, während nach den mittleren Konzentrationen zu die Wirkung bis

zur völligen Indifferenz verschwinden kann. Hierüber hat Komossa[2]) berichtet. Die Uebertragung einer nachgewiesenen Stoffwechselwirkung auf die Verhältnisse am lebenden Organismus ist also nur unter Berücksichtigung der an den Organen wirksamen Konzentrationen möglich.

2. Bei dem Versuch pharmakologische Wirkungen am Organismus, die sich in meßbaren Aenderungen einzelner Organfunktionen äußern, auf Beeinflussungen des Organstoffwechsels zurückzuführen, hat sich gezeigt, daß so gut wie alle untersuchten Gifte nicht nur auf die Stoffwechselvorgänge desjenigen Organes einwirken, das nach dem Wirkungsbilde am intakten Organismus der Angriffspunkt des betreffenden Giftes ist und bei dem eine Funktionsänderung zur Beobachtung kommt, sondern daß in ähnlicher Weise der intermediäre Stoffwechsel auch alle anderen Organe beeinflußt, selbst wenn an ihnen eine Funktionsänderung nicht eintritt. Hier ist also die Stoffwechselveränderung ein viel feineres Maß für die Beziehung des Giftes zum Organ als die sonst übliche Untersuchung der Organfunktionen. Alle Gifte greifen in die fermentativen Vorgänge aller Organe ein. Wenn trotzdem im lebenden Organismus eine Organfunktion unverändert verläuft, so spielt entweder der betroffene Stoffwechselvorgang für dieses Organ keine entscheidende Rolle oder die Verteilung des Giftes im Körper ist derart, daß die wirksame Konzentration an dem betreffenden Organ nicht erreicht wird. Das Untersuchungsobjekt ist die quergestreifte Skelettmuskulatur. Die untersuchten Gifte sind zwar nur zum Teil an ihr wirksam, aber doch wirksam genug, um die Funktion des Glykogenabbaues durch sie mehr oder weniger stark zu beeinflussen. Im Folgenden soll der Versuch gemacht werden, die Einwirkung von Giften bestimmter pharmakologischer Gruppen auf den Glykogenabbau im Muskel zu untersuchen und nach gesetzmäßigen Zusammenhängen zu ordnen.

Dabei ist allerdings noch auf eine gewisse Uneinheitlichkeit bei den Angaben der Zahlen in den Tabellen für die verschiedenen Zelleistungen hinzuweisen. Diese ist dadurch bedingt, daß bei den einzelnen Untersuchungen, die hier im Institut im Laufe der Zeit durchgeführt wurden, und die als Grundlage für diese Arbeit dienen, nicht immer die Organe von Tieren gleicher Art verwendet wurden, z. B. bei den Versuchen über die Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge durch Arsenit wurde die Milchsäurebildung und das Dehydrierungsvermögen an Kaninchenmuskulatur geprüft, das Oxydationsvermögen dagegen an

[2]) Komossa: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

Froschmuskulatur. Und es ist bekannt, daß gleiche Organe artgleicher Tiere schon verschieden stark auf die Gifteinwirkung reagieren, geschweige denn gleiche Organe artverschiedener Tiere. Trotzdem sollen die Einwirkungen gleicher Gifte auf die verschiedenen Stoffwechselvorgänge vergleichend nebeneinander gestellt werden, weil im Prinzip ein Gift in seinen verschiedenen Konzentrationen auf die Muskulatur in gleicher Richtung einwirkt, gleich welcher Art die Muskulatur ist.

Zunächst soll der Glykogenabbau unter der Einwirkung der Opiumalkaloide untersucht werden.

Opiumalkaloide.

Morphin beschleunigt den Glykogenabbau, wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist; denn die Milchsäurebildung verläuft bei seiner Einwirkung gesteigert. Der Grad dieser Steigerung ist bei den verschiedenen Konzentrationen verschieden, aber bei allen Konzentrationen feststellbar.

Ebenso ist eine Steigerung der Oxydation feststellbar, die ebenfalls bei sämtlichen Konzentrationen, die angewandt wurden, vorhanden ist.

Das Glykogen, das bei seinem Abbau in Triosen übergeht (und zwar bei Sauerstoffabwesenheit in Milchsäure), wird bei Sauerstoffgegenwart weiter — oxydativ — abgebaut. Die Steigerung des Oxydationsvermögens kann also, wie die Steigerung der Milchsäurebildung, Ausdruck eines gesteigerten Glykogenabbaues sein.

Der Oxydation gehen Dehydrierungen voraus, die nicht am Glykogenmolekül selbst angreifen, sondern an seinen Abbaustufen. Nun zeigt sich, daß das Dehydrierungsvermögen sowohl bei Zusatz von Glykogen wie bei Milchsäure gehemmt wird bei Einwirkung von Morphin (und zwar parallel steigend der Stärke der Konzentration). Da aber hier die Dehydrierungen unter Sauerstoffabschluß (nach Thunberg, S. 4) geprüft wurden, und dieselben Vorgänge als Einleitung des oxydativen Abbaues bei Sauerstoffgegenwart stattfinden, ist anzunehmen, daß sie bei Sauerstoffgegenwart anders verlaufen würden. Jedenfalls beruht die Steigerung des Sauerstoffverbrauches auf der Förderung anderer Reaktionsvorgänge. Hingegen kann die Steigerung der Milchsäurebildung vorgetäuscht sein durch eine Anhäufung der Milchsäure, deren Abbau — die Dehydrierung — durch Morphin gehemmt wird.

Codein (Tabelle 1) hemmt den Glykogenabbau nur in stärkster Konzentration. Bei schwacher und besonders mittlerer Kon-

zentration wird der Glykogenabbau (Milchsäurebildung) gefördert, die gleiche Tendenz zeigt das Dehydrierungsvermögen für Milchsäure, auch wirken hier die schwachen Konzentrationen steigernd, die starken Konzentrationen hemmend. Bei Glykogenzusatz dagegen durchgehend mit steigender Konzentration mehr hemmend. Die Oxydation wird kaum berührt.

Tabelle 1.

Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

Konzentration	Milchsäure-bildung	Dehydrierungsvermögen		Oxydations-vermögen
		+Glykogen	+Laktat	
Morphin				
1.10^{-10}	—	99	93	112
1.10^{-9}	117	94	90	128
1.10^{-8}	—	87	85	120
1.10^{-7}	123	80	81	122
1.10^{-6}	—	75	76	108
1.10^{-5}	122	71	69	105
1.10^{-4}	—	67	63	—
1.10^{-3}	106	65	58	—
Codein				
1.10^{-9}	108	88	114	100
1.10^{-8}	—	80	131	98
1.10^{-7}	106	80	126	104
1.10^{-6}	—	66	110	100
1.10^{-5}	111	60	97	96
1.10^{-4}	—	56	77	—
1.10^{-3}	96	47	67	—

Tabelle 1:

1) Bähr: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
2) Osenberg: ebenda 1933.
3) Sölter: ebenda 1934.

Thebain (Tabelle 1 a) fördert enorm die Milchsäurebildung und damit den Glykogenabbau, besonders stark in schwächster Konzentration, aber auch noch in mittlerer Konzentration; starke Konzentrationen dagegen hemmen den Glykogenabbau. Das Einwirken auf die Dehydrierungsvorgänge bei Milchsäurezusatz zeigt ähnliche Ergebnisse, nur relativ viel weniger ausgeprägt, sowohl was die Förderung wie die Hemmung des Stoffwechselvorganges anlangt. Bei Glykogenzusatz dagegen wird

Tabelle 1a.

Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

Konzentration	Milchsäurebildung	Dehydrierungsvermögen		Milchsäurebildung	Dehydrierungsvermögen	
		+ Glyk.	+ Laktat		+ Glyk.	+ Laktat
	Thebain			Papaverin		
1.10^{-9}	309	94	122	115	75	75
1.10^{-8}	—	101	131	—	68	68
1.10^{-7}	165	95	120	118	63	63
1.10^{-6}	—	93	105	—	57	57
1.10^{-5}	142	89	99	115	51	51
1.10^{-4}	—	83	94	—	45	45
1.10^{-3}	68	77	91	149	42	43

Tabelle 1b. Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

	Narcotin			Narcein		
1.10^{-9}	91	96	92	100	130	106
1.10^{-8}	—	88	93	—	136	99
1.10^{-7}	95	85	95	98	131	95
1.10^{-6}	—	80	85	—	128	85
1.10^{-5}	99	73	76	109	130	83
1.10^{-4}	—	67	63	—	133	77
1.10^{-3}	101	60	55	70	—	—

Tabelle 1a:

1) Niemann: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
2) Pennekamp: ebenda 1934.
3) Lenzen: ebenda 1933.

Tabelle 1b:

1) Niemann: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
2) Lenzen: ebenda 1933.
3) Natrup: ebenda 1933.

die Dehydrierung durchgehend gehemmt und zwar etwas stärker steigend mit der Steigerung der Konzentration. Beim Papaverin (Tabelle 1a) findet in allen Konzentrationen eine Steigerung des Glykogenabbaues statt, am stärksten bei hoher Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$, um 49 %. Umgekehrt wird das Dehydrierungsvermögen der Milchsäure beeinflußt, mit steigender Konzentration steigt die Hemmung, bei $1 \cdot 10^{-3}$ um 57 %. Die Dehydrierung des Glykogens zeigt ganz das gleiche Bild.

Narkotin (Tabelle 1b) wirkt auf den Glykogenabbau nur ganz schwach hemmend, das Dehydrierungsvermögen für Milchsäure dagegen wird mit steigender Konzentration immer stärker gehemmt, bei $1 \cdot 10^{-3}$ um 45 %. Ganz ähnlich verläuft die Dehydrierung mit Glykogenzusatz.

Narcein beeinflußt den Glykogenabbau in schwächeren Konzentrationen kaum, in mittlerer Konzentration bewirkt es eine mäßige Steigerung des Abbaues, in starker Konzentration aber wirkt es hemmend auf den Glykogenabbauprozeß. Das Dehydrierungsvermögen für Milchsäure wird nur in einer Richtung beeinflußt, mit steigender Konzentration immer mehr gehemmt. Das Dehydrierungsvermögen bei Glykogenzusatz dagegen wird in allen Konzentrationen gesteigert. Der Abbau des Glykogens geht also in diesem Falle nicht über Milchsäure vor sich, sondern über Methylglyoxal.

Zusammenfassend läßt sich über die Opiumalkaloide feststellen, daß gerade Thebain und Codein sich als Krampfgifte unterscheiden von den anderen, bei denen die lähmenden Wirkungen im Vordergrund stehen. Sie sind die einzigen, welche die Dehydrierung der Milchsäure erheblich beschleunigen.

Digitalisstoffe.

Die Digitalisstoffe (Tabelle 2) bewirken alle eine Steigerung des Glykogenabbaues bis zur Milchsäure. Die optimale Konzentration liegt für Digitoxin, Lanadigin und Strophantin bei $2 \cdot 10^{-7}$. Der oxydative Abbau dagegen wird durchschnittlich gehemmt. Eine Ausnahme machen das Strophantin und Strophantidin, die in den Konzentrationen $2 \cdot 10^{-10}$ und $2 \cdot 10^{-9}$ den Sauerstoffverbrauch etwas anregen und bei weiterer Konzentration zwar auch, wie die übrigen Digitalisstoffe, hemmen, aber viel schwächer. Bei Digitoxin wird der Sauerstoffverbrauch am stärksten bei schwächster Konzentration (um 63 %), relativ am wenigsten bei mittlerer Konzentration ($2 \cdot 10^{-6} = 29$ %) gehemmt im angewandten Konzentrationsbereich. Das Dehydrierungsvermögen für Milchsäure wird, soweit darüber für die

Digitalisstoffe Untersuchungen vorliegen, immer gehemmt. Etwas weniger gehemmt erscheint das Dehydrierungsvermögen bei Glykogenzusatz.

Zusammenfassend läßt sich über die Digitalisstoffe sagen: Da es sich um den Glykogenabbau in der Muskulatur handelt, so kommt die eigentliche Hauptwirkung am Herzen dabei nicht in Betracht. Die Angaben über die Skelettmuskelwirkung der Digitalisstoffe sind nach Straub und Lendle in Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie[3]) noch wenig geklärt.

Tabelle 2.
Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

Konzentration	Milchsäurebildung	Dehydrierungsvermögen		Oxydationsvermögen
		+Glykogen	+Laktat	
Digitoxin				
2.10^{-10}	111	100	71	37
2.10^{-9}	115	104	84	49
2.10^{-8}	117	104	86	79
2.10^{-7}	127	100	73	76
2.10^{-6}	113	96	71	71
Lanadigin				
2.10^{-10}	88	99	98	71
2.10^{-9}	103	98	96	86
2.10^{-8}	133	100	98	60
2.10^{-7}	144	77	96	55
2.10^{-6}	130	78	107	50
Strophantin				
2.10^{-10}	89	106	81	107
2.10^{-9}	94	106	74	108
2.10^{-8}	98	106	99	79
2.10^{-7}	109	103	99	87
2.10^{-6}	102	90	97	92

Tabelle 2:

1) Leppelmann: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
2) Groß-Selbeck: ebenda 1933.
3) Pütz: ebenda 1933.
4) Linzel: ebenda 1933.
5) Pötting: ebenda 1933.
6) Friebel: ebenda 1933.

[3]) Straub und Lendle in Heffters Handb. der exprim. Pharmatol. Ergänzungswerk, I. Band, S. 237. Berlin, Springer, 1935.

Tabelle 2a. Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

Konzentration	Milchsäurebildung	Oxydationsvermögen	Milchsäurebildung	Oxydationsvermögen	Milchsäurebildung	Oxydationsvermögen
	Digitoxigenin		Lanadigigenin		Strophantidin	
2.10^{-10}	96	85	88	93	118	109
2.10^{-9}	133	82	101	104	100	129
2.10^{-8}	158	52	96	86	97	82
2.10^{-7}	103	43	99	79	99	93
2.10^{-6}	80	47	145	73	108	91

Tabelle 2b. Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

	Digitalin		Digitaligenin		
2.10^{-10}	94	70	99	62	
2.10^{-9}	93	57	101	64	
2.10^{-8}	92	51	108	52	
2.10^{-7}	159	37	101	50	
2.10^{-6}	87	42	83	50	

Tabelle 2a:

1) Groß-Selbeck: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
2) Pötting: ebenda 1933.
3) Friebel: ebenda 1933.
4) Pütz: ebenda 1933.
5) Leppelmann: 1933.

Tabelle 2b.

1) Buddeberg: ebenda 1933.
2) Friedrich: ebenda 1933.

Die herzwirksamen Alkaloide beeinflussen die Stoffwechselvorgänge nicht erheblich.

Beim Akonitin (Tabelle 3) wird sowohl die Milchsäurebildung wie die Dehydrierung der Milchsäure und des Glykogens

durchschnittlich gehemmt, aber so schwach, daß sich die Zahlen für diese Wirkungsänderung noch innerhalb der Fehlergrenzen halten. Eine Ausnahme gilt für die Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ bei der Dehydrierung der Milchsäure, hier beträgt die Hemmung 18 %, die Dehydrierung des Glykogens dagegen erscheint bei dieser Konzentration gesteigert (13 %), bei der gleichen Konzentration ist auch die Milchsäurebildung relativ am stärksten gehemmt (um 6 %).

Auch der Sauerstoffverbrauch wird gehemmt und zwar tritt hier die Aenderung des Stoffwechselvorganges unter dem Einfluß des Akonitins am deutlichsten hervor. Bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-6}$ m erreicht die Hemmung 29 %.

Tabelle 3.

Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

Konzentration	Milchsäure-bildung	Dehydrierungsvermögen		Oxydations-vermögen
		+Glykogen	+Laktat	
Aconitin				
1.10^{-9}	101	100	100	87
1.10^{-8}	97	106	105	78
1.10^{-7}	94	113	82	75
1.10^{-6}	95	89	96	71
1.10^{-5}	104	89	96	90
Erythrophlein				
1.10^{-9}	97	100	112	87
1.10^{-8}	106	81	107	99
1.10^{-7}	106	91	114	97
1.10^{-6}	95	91	110	90
1.10^{-5}	114	86	113	100
Spartein				
1.10^{-9}	94	100	95	110
1.10^{-8}	115	100	102	116
1.10^{-7}	105	100	100	106
1.10^{-6}	92	104	98	105
1.10^{-5}	101	92	93	106

Tabelle 3:

1) Bomfleur: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
2) Zimmermann: ebenda 1933.
3) Behnisch: ebenda 1933.

Beim Erythrophlein wird der Glykogenabbau zu Milchsäure in niedrigen Konzentrationen nicht beeinflußt, gesteigert aber bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$ m. Das Dehydrierungsvermögen der Milchsäure dagegen erscheint durchgehend gesteigert, wodurch ein evtl. vorhandener, stärkerer Glykogenabbau zu Milchsäure überdeckt sein kann, das Dehydrierungsvermögen für Glykogen wird mäßig gehemmt. Der Sauerstoffverbrauch wird wenig beeinflußt, relativ am stärksten bei schwächster Konzentration, vollkommen wirkungslos bleibt die Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$ auf den Sauerstoffverbrauch.

Spartein beeinflußt weder den Abbau des Glykogens zu Milchsäure noch die Dehydrierung der Milchsäure und des Glykogens. Die Oxydation hingegen wird gesteigert, die optimalen Konzentrationen sind für den Sauerstoffverbrauch dabei $1 \cdot 10^{-8}$ und $1 \cdot 10^{-5}$, woraus auch der Kurvenverlauf der Einwirkung hervorgeht.

Im Ganzen sind also die herzwirksamen Alkaloide deutlich von den Digitalisstoffen unterschieden. Während bei diesen der Glykogenabbau am Skelettmuskel gefördert wird, obwohl die Muskulatur in funktioneller Hinsicht nicht beeinflußt wird, fehlt diese Wirkung bei den herzwirksamen Alkaloiden.

Die Purinkörper.

Coffein (Tabelle 4) fördert die Milchsäurebildung bei schwacher Konzentration, hemmt sie dann mit steigender Konzentration. Durchgehend gehemmt wird auch mit steigender Konzentration die Dehydrierung der Milchsäure, die des Glykogens bleibt unbeeinflußt. Der Sauerstoffverbrauch wird in mittlerer Konzentration gesteigert.

Theobromin (Tabelle 4) steigert die Milchsäurebildung in mittlerer Konzentration, in schwächerer Konzentration wird die Dehydrierung der Milchsäure gesteigert und mit der Stärke der Konzentration von $1 \cdot 10^{-4}$ m an steigend der Sauerstoffverbrauch gesteigert. Die Dehydrierung des Glykogens bleibt unbeeinflußt.

Beim Theocin (Tabelle 4) fällt besonders die starke Förderung des Sauerstoffverbrauches auf, die bei allen Konzentrationen vorhanden ist, am höchsten aber bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-6}$ (99%).

Im Ganzen kann man eine stärkere Beeinflussung der Milchsäurebildung im Muskel und damit des Glykogenabbaues nicht feststellen. Gerade bei der Muskelwirkung des Coffeins ist dieser

negative Befund auffallend. Es sind da wohl im Tierkörper Einwirkungen auf die Nerven wesentlicher als eine direkte Beeinflussung des Zellstoffwechsels. Im Ganzen zeigen die großen Unterschiede zwischen den einzelnen Purinen, ähnlich wie die Unterschiede zwischen Morphin und Codein, d. h. Methylenmorphin, wie weitgehend schon geringste Aenderungen des chemischen Aufbaues das Wirkungsbild verändern.

Tabelle 4.

Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

Konzentration	Milchsäurebildung	Dehydrierungsvermögen		Oxydationsvermögen
		+Glykogen	+Laktat	
Coffein				
1.10^{-9}	118	98	104	—
1.10^{-8}	—	99	97	—
1.10^{-7}	105	96	83	124
1.10^{-6}	—	95	73	112
1.10^{-5}	80	95	64	147
1.10^{-4}	—	97	59	107
1.10^{-3}	71	96	55	85
Theobromin				
1.10^{-9}	98	98	125	—
1.10^{-8}	—	103	116	—
1.10^{-7}	117	106	111	90
1.10^{-6}	—	103	98	76
1.10^{-5}	113	99	89	69
1.10^{-4}	—	99	80	112
1.10^{-3}	101	97	73	124
Theocin				
1.10^{-9}	100	108	109	—
1.10^{-8}	—	107	107	—
1.10^{-7}	95	107	105	177
1.10^{-6}	—	111	102	199
1.10^{-5}	132	109	101	180
1.10^{-4}	—	105	101	167
1.10^{-3}	84	103	103	182

Tabelle 4:

1) Becker: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
2) Tetenberg: ebenda 1933.
3) Goldlücke: ebenda 1934.

Arsenit (Tabelle 5) hemmt bei höherer Konzentration den Glykogenabbau zu Milchsäure sehr erheblich, hemmt aber nicht den Abbau des Glykogens an sich, wie der Dehydrierungsverlauf mit Glykogenzusatz zeigt, der bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-2}$ m eine Förderung der Dehydrierung um 148 % zeigt. Bei mittlerer Konzentration ist diese Hemmung weniger stark, bei dieser Konzentration wird der Sauerstoffverbrauch sogar schwach gefördert. Die Dehydrierung mit Laktatzusatz wird mit stärkerer Konzentration gehemmt, sonst bleibt sie unbeeinflußt.

Tabelle 5.

Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

Konzentration	Milchsäurebildung	Dehydrierungsvermögen		Oxydationsvermögen
		+Glykogen	+Laktat	
Arsenit				
1.10^{-9}	63	136	100	94
1.10^{-8}	59	136	100	97
1.10^{-7}	66	136	100	97
1.10^{-6}	71	122	100	105
1.10^{-5}	73	116	93	106
1.10^{-4}	73	107	75	112
1.10^{-3}	59	131	66	75
1.10^{-2}	29	248	—	68
Arseniat				
1.10^{-9}	65	100	100	73
1.10^{-8}	55	100	100	79
1.10^{-7}	79	100	100	83
1.10^{-6}	76	100	100	90
1.10^{-5}	62	100	98	98
1.10^{-4}	98	100	98	126
1.10^{-3}	113	100	89	97
1.10^{-2}	104	100	—	93

Tabelle 5:

1) Bisping: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
2) Brackmann: ebenda 1934.
3) Leifert: ebenda 1933.

Arseniat wirkt am meisten hemmend auf die Milchsäurebildung in niedrigster Konzentration, in hoher Konzentration sogar etwas fördernd. Die Dehydrierung der Milchsäure dagegen wird

von der mittleren Konzentration ab steigend gehemmt, wie beim Arsenit. Hingegen bleibt die Dehydrierung des Glukogens unbeeinflußt. Die Oxydation zeigt stärkste Hemmung bei niedrigster Konzentration, starke Förderung bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-4}$ m, dann wieder leicht steigende Hemmung mit steigender Konzentration, im Gegensatz zum Arsenit, wo die Hemmung mit steigender Konzentration viel erheblicher steigt.

Arseniat unterscheidet sich also von Arsenit dadurch, daß es selbst in höchsten Konzentrationen den intermediären Glykogenabbau nicht beeinflußt.

Erdalkalien.

Durch Calzium (Tabelle 6) wird der Glykogenabbau zu Milchsäure mäßig angeregt, am meisten in der Konzentration von $2 \cdot 10^{-7}$ (20 %). Der Sauerstoffverbrauch wird wenig gehemmt. Auch die Dehydrierung der Milchsäure wird wenig beeinflußt.

Magnesium beeinflußt den Glykogenabbau zu Milchsäure auch kaum, die Dehydrierung der Milchsäure wird in den Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-6}$ und $2 \cdot 10^{-3}$ mäßig gefördert, in den Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-5}$ und $2 \cdot 10^{-4}$ dagegen gehemmt (um 23 % und 12 %). Eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs dagegen verursachen die Konzentrationen $2 \cdot 10^{-5}$ und $2 \cdot 10^{-4}$ (um 18 % und 19 %).

Strontium hat auf den Glykogenabbau zu Milchsäure ebenfalls kaum Einfluß. Dagegen fördert es die Dehydrierung der Milchsäure mit steigender Konzentration, bei einer solchen von $2 \cdot 10^{-3}$ m z. B. um 70 %. Der Sauerstoffverbrauch wird ebenfalls durch Strontium gesteigert, die optimalen Konzentrationen dafür sind $2 \cdot 10^{-5}$ und $2 \cdot 10^{-3}$.

Barium wirkt auf den Glykogenabbau in schwacher Konzentration hemmend, ebenso auf die Dehydrierung der Milchsäure, gefördert dagegen werden die Abbauprozesse bei stärkerer Konzentration. Bei allen Konzentrationen findet ein vermehrter Sauerstoffverbrauch statt.

Tabelle 6.

Skelettmuskel: Glykogenzusatz.

Konzentration	Milchsäure-bildung	Dehydrierungs-vermögen		Oxydations-vermögen
			+Laktat	
$CaCl_2$ 2.10^{-7}	120	—		102
2.10^{-6}	106	100		90
2.10^{-5}	114	114		94
2.10^{-4}	106	95		90
2.10^{-2}	—	90		—
$MgCl_2$ 2.10^{-7}	112	—		89
2.10^{-6}	101	113		118
2.10^{-5}	98	77		119
2.10^{-4}	101	88		95
2.10^{-3}	—	116		—
$SrCl_2$ 2.10^{-7}	102	—		110
2.10^{-6}	108	90		160
2.10^{-5}	103	116		143
2.10^{-4}	92	137		155
2.10^{-3}	—	170		—
$BaCl_2$ 2.10^{-7}	82	—		130
2.10^{-6}	103	87		117
2.10^{-5}	109	71		124
2.10^{-4}	127	106		126
2.10^{-3}	—	119		—

Tabelle 6:

1) Strickling: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
2) Clasen: ebenda 1935.
3) Meier: ebenda 1933.
4) Fillinger: ebenda 1932.

Zusammenfassung.

Gesetzmäßige Zusammenhänge der Wirkungen von Giften auf verschiedene Abbauvorgänge des Glykogens: Milchsäurebildung aus Glykogen, Dehydrierung und Oxydation des Glykogens bestehen nicht. Jede der drei Stoffwechselleistungen wird durch Gifte in besonderer, oft entgegengesetzter Weise beeinflußt. Selbst Gifte, die ihrem chemischen Aufbau nach nahe verwandt sind, verändern die Stoffwechselvorgänge in verschiedener, für das einzelne Gift spezifischer Weise. Auch lassen sich keine, für die einzelnen pharmakologischen Gruppen kennzeichnende Wirkungen am Glykogenabbau durch quergestreifte Muskulatur finden. Alle Stoffe wirken aber mehr oder weniger stark auf den Zellstoffwechsel dieses Organsystems ein, ohne daß in dem Wirkungsbilde der Gifte die Veränderung der Muskelfunktion hervortritt. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß bei den üblichen Gabengrößen und bei der Annahme gleichmäßiger Verteilung auf das Weichteilgebiet des Organismus Konzentrationen zwischen 10^{-6} und 10^{-8} sich erreichen lassen. Alle eben besprochenen Giftgruppen wirken in diesen Konzentrationen und unabhängig von ihrer Zugehörigkeit zu bestimmten pharmakologischen Gruppen nicht nur an ihren Angriffspunkten, sondern greifen ganz allgemein in den Gewebsstoffwechsel ein. Sie können also neben ihrer Hauptwirkung, der Beeinflussung bestimmter Funktionen, die verschiedensten Nebenwirkungen auf den Zellstoffwechsel ausüben, die für den Gesamtorganismus nicht ohne Bedeutung sein können.

Lebenslauf.

Ich bin am 19. IX. 1908 in Neusatz i. Ungarn geboren. 1915 kam ich besuchshalber zu Verwandten nach Bexhövede, Kreis Wesermünde und blieb dann bei meinen Verwandten. Von Ostern 1916 bis Ostern 1918 besuchte ich die Dorfschule in Bexhövede, von Ostern 1918 bis Ostern 1929 die Deutsche Oberschule in Wesermünde, wo ich mit dem Reifezeugnis abschloß. Von Sommersemester 1929 bis Wintersemester 1931/32 studierte ich in Frankfurt a. M. und Berlin Jura. Nach dem 5. Semester wechselte ich mein Studienfach. Vom W. S. 1931/32 bis W. S. 1932/33 studierte ich in Berlin Zahnheilkunde, dann ging ich nach Münster, bestand hier im Frühjahr 1933 die zahnärztliche Vorprüfung und im Frühjahr 1935 das zahnärztliche Staatsexamen. Am 28. VI. 1935 fand die mündliche Doktorprüfung statt.